

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44209 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/7088; A61K 31/713; C07H 21/00; C07F 9/6561; C07F 9/6558**
- (43) Date de publication : **31.03.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **44209**
- (22) Date de Dépôt : **05.08.2016**
- (30) Données de Priorité : **05.08.2015 US 201562201510 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/045876 05.08.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku Tokyo 112-8088 (JP)**
- (72) Inventeur(s) : **ENDO, Atsushi ; YU, Robert T. ; FANG, Francis ; CHOI, Hyeong Wook ; SHAN, Mingde**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16767053.8**
-
- (54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION D'UN OLIGOMERE PHOSPHORODIAMIDATE SUBSTANTIELLEMENT DIASTEREOMERIQUEMENT PURE, UN OLIGOMERE PHOSPHORODIAMIDATE FAITE PAR UN TEL PROCEDE ET UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UN TEL OLIGOMERE PHOSPHORODIAMIDATE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des nucléosides morpholino phosphoramidochloridate activés diastéréomériquement purs ou sensiblement diastéréomériquement purs, des procédés pour leur préparation, et des procédés pour leur utilisation en couplage stéréospécifique pour la synthèse stéréospécifique d'oligomères morpholino phosphorodiamidate (PMO) diastéréomériquement purs.

Revendications

1. Procédé pour la préparation d'un oligomère de morpholino phosphorodiamidate sensiblement diastéréoisomériquement pur comprenant des liaisons phosphoreuses chirales, comprenant :

le choix de monomères de morpholino phosphoroamidochloridate sensiblement stéréochimiquement purs ; et

la synthèse d'un oligomère de morpholino phosphorodiamidate sensiblement diastéréoisomériquement pur par couplage stéréospécifique des monomères de morpholino phosphoroamidochloridate sensiblement stéréochimiquement purs choisis, ledit couplage stéréospécifique étant conduit dans un solvant aprotique, en la présence d'une amine tertiaire ou d'une base aromatique, non nucléophile, à une température allant de 20 °C à 50 °C ;

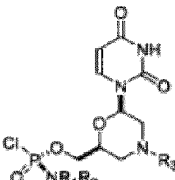
les monomères de morpholino phosphoroamidochloridate sensiblement stéréochimiquement purs étant obtenus en séparant un mélange diastéréoisomérique de monomères de morpholino phosphoroamidochloridate en monomères de phosphoroamidochloridate sensiblement stéréochimiquement purs, et

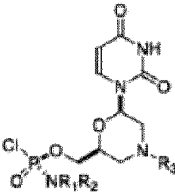
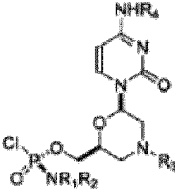
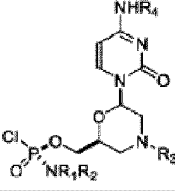
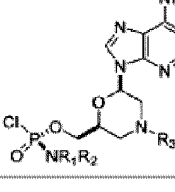
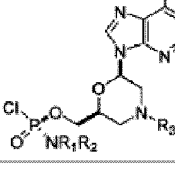
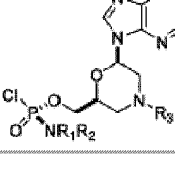
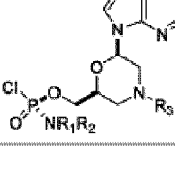
les termes « sensiblement stéréochimiquement purs » désignant des énantiomères ou des diastéréoisomères qui se trouvent en un excès respectivement énantiomérique ou diastéréoisomérique, égal ou supérieur à 87 %, et les termes « sensiblement diastéréoisomériquement purs » désignant des diastéréoisomères qui se trouvent en un excès diastéréoisomérique égal ou supérieur à 87 %.

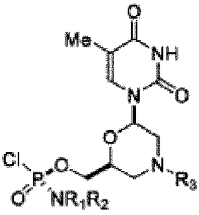
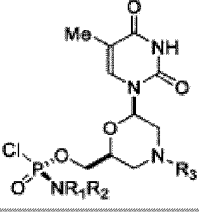
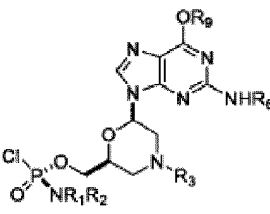
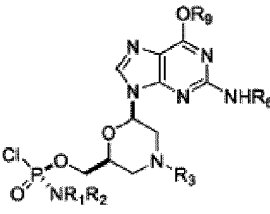
2. Procédé selon la revendication 1, la séparation du mélange diastéréoisomérique ayant lieu par au moins l'une du groupe constitué par une chromatographie et une cristallisation.

3. Procédé selon la revendication 2, la chromatographie étant choisie dans le groupe constitué par une chromatographie liquide à haute performance (HPLC), une chromatographie à lit mobile simulé et une chromatographie à contre-courant.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, les monomères de morpholino phosphoroamidochloridate sensiblement stéréochimiquement purs étant choisis dans le groupe constitué par le composé de Formule 20, le composé de Formule 21, le composé de Formule 22, le composé de Formule 23, le composé de Formule 24, le composé de Formule 25, le composé de Formule 26, le composé de Formule 27, le composé de Formule 28, le composé de Formule 29, le composé de Formule 30, et le composé de Formule 31

Composé	Formule n°
	20

Composé	Formule n°
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27

Composé	Formule n°
	28
	29
	30
	31

R₁ et R₂ pouvant être identiques ou différents, et étant choisis dans le groupe constitué par -H, C₁₋₃ alkyle éventuellement substitué, phényle éventuellement substitué, naphthyle éventuellement substitué, ou, avec l'azote auquel ils sont fixés, formant un hétérocycle éventuellement substitué, qui peut être, par exemple, pyrrolidine, pipérazine, et morpholine ;

R₃ étant choisi dans le groupe constitué par trityle (Tr), qui peut être trityle substitué, y compris, mais sans s'y limiter, tel que MMTr (p-méthoxyphényldiphénylméthyl) ; benzyle éventuellement substitué, 4-méthoxybenzyle (PMB, MPM), 3,4-diméthoxybenzyle, diphénylméthyle (Dpm), 4-méthoxybenzyle et sulfonyle ;

R₄, R₅, et R₆ étant choisis dans le groupe constitué par -H, -C(O)R₇, et -C(O)OR₇, où R₇ est C₁₋₆ alkyle, benzyle, 2,2,2-trichloroéthyle, et un groupe aryle choisi parmi phényle, 4-méthoxyphényle, 4-bromophényle et 4-nitrophényle ;

R₉ étant choisi dans le groupe constitué par alkyle éventuellement substitué, cyanoéthyle, acyle, carbonate, carbamate, benzyle éventuellement substitué, 4-pivaloyloxybenzyle, et silyle,

et des énantiomères correspondants.

5. Procédé selon la revendication 4, le sulfonyle étant un sulfonyle clivable choisi dans le groupe constitué par 2-nitrobenzènesulfonyle, 4-nitrobenzènesulfonyle et, 2,4-dinitrobenzènesulfonyle.

6. Oligomère de morpholino phosphorodiamidate sensiblement diastéréoisomériquement pur comprenant des liaisons phosphoreuses chirales préparé par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

7. Composition pharmaceutique comprenant un oligomère de morpholino phosphorodiamidate sensiblement diastéréoisomériquement pur comprenant des liaisons phosphoreuses chirales selon la revendication 6 ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.